Myelinverlust und Pigmentakkumulation: Kennzeichnende Altersveränderungen der menschlichen Endhirnrinde

Peter Lintl

Frankfurt am Main, 1984

In Dankbarkeit
meinen Eltern gewidmet

UNIV.
LEIDEN

Aus dem Zentrum der Morphologie
(Dr. Senckenbergische Anatomie)
der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main

Myelinverlust und Pigmentakkumulation: kennzeichnende Altersveränderungen der menschlichen Endhirnrinde

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main

vorgelegt von
Peter Lintl
aus Regensburg

Frankfurt am Main, 1984

Dekan: Prof. Dr. med. H.J. Müller

Referent: Prof. Dr. med. H. Braak

Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. G. Frenkel

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Januar 1984

Inhaltsverzeichnis

Seite:

Einleitung 4

Material und Methoden 6

Photometrische Messungen und Ergebnisse 13

Diskussion 32

Zusammenfassung 36

Anhang 38

Literaturverzeichnis 41

Danksagung 53

Ehrenwörtliche Erklärung 54

Lebenslauf 55

Einleitung

Die Endhirnrinde der Säugetiere gliedert sich in einen allocorticalen und einen isocorticalen Teil. In der aufsteigenden phylogenetischen Reihe nimmt die Fläche des Isocortex relativ zu der des Allocortex außerordentlich zu (Vogt und Vogt 1919, Stephan 1975). Im menschlichen Gehirn erreicht der Isocortex seine größte Ausdehnung. Eigentümlicherweise ist wenig über die altersbedingten Veränderungen des Isocortex bekannt. Die meisten der bisher bekannten corticalen Veränderungen sind mehr oder weniger auf die allocorticalen Gebiete der Endhirnrinde beschränkt, wie z.b. die granulovakuoläre Degeneration von Simchovicz (Woodard 1962; Tomlinson und Kitchener 1972; Ball 1977; Ball und Lo 1977; Mann 1978) und die Alzheimerschen Neurofibrillenveränderungen (Hirano und Zimmerman 1962; Friede 1966; Jamada und Mehrain 1968; Tomlinson et al. 1968, 1970; Dayan 1970 a,b; Hirano 1970; Tomlinson 1972, 1977; Morimatsu et al. 1975; Ball 1976, 1977, 1978; Ball und Nuttall 1981; Mann und Yates 1981; Perry et al. 1981; Wisniewski et al. 1981).

Altersbedingte Myelinveränderungen der Endhirnrinde sind qualitativ bereits von Kaes (1907) dargestellt worden. Allerdings sind in der Studie von Kaes individuell differenzierte Präparate miteinander verglichen worden, ein methodisches Vorgehen, das bezüglich der interindividuellen Vergleichbarkeit keine sicheren Rückschlüsse erlaubt. Die meisten Techniken, die eine kontrastreiche und ausreichend selektive Färbung von myelinisierten Fasern erlauben, erfordern einen Differenzierungsschritt.
Für die quantitative Erfassung altersbedingter Veränderungen ist es daher unumgänglich, daß dieser Differenzierungsschritt für alle Präparate genau gleich ausfällt.

Die Area striata ist ein leicht auffindbares und gut abgegrenztes Gebiet innerhalb des Isocortex. Sie ist durch einen sehr breiten äußeren Baillargerschen Streifen (den Gennarischen Streifen) gekennzeichnet und aus diesem Grund für quantitative Untersuchungen über den altersbedingten intracorticalen Myelinverlust besonders geeignet.

Mit Hilfe photometrischer Messungen ist es am Streifen von Gennari bereits gelungen, quantitativ zu belegen, daß der Myelingehalt bei Blinden und bei Patienten mit präseniler und seniler Demenz, im Vergleich zu gesunden Personen beträchtlich reduziert ist (Scholtz, Swettenham, Brown und Mann 1981). Eine quantitative Darstellung der mit zunehmendem Alter im Isocortex voranschreitenden Demyelinisierungsprozesse liegt bisher nicht vor. Es ist ein Ziel der vorliegenden Arbeit, nachzuweisen, daß der Myelingehalt im Gennaristreifen während der normalen Alterung der Endhirnrinde vermindert wird.

Zellen, die sich nach ihrer Differenzierung nicht mehr teilen, lagern im allgemeinen mit zunehmendem Alter immer umfangreicher werdende Anhäufungen von Lipofuszin ein (Andrew et al. 1956; v. Braunmühl 1957; Brody 1960; Barden 1970; Feldmann und Peters 1974; Mann und Yates 1974; Braak 1976; Glees und Hasan 1976; Mann, Yates und Stamp 1978; Scholtz und Brown 1978; West 1979; Braak 1980). Die meisten Arten von Nervenzellen im Zentralnervensystem des Menschen sind deshalb beladen mit Lipofuszinpigment. Durch Größe, Form und Anordnung der Pigmentgranula entsteht ein für jede Nervzellart charakteristisches Muster, das eine Klassifikation der Zelltypen erlaubt (Braak 1976b, 1977, 1978a, 1980).

Die Area striata zeigt auch im Pigmentbild einen klar abzugrenzenden Schichtenaufbau, der im wesentlichen durch die unterschiedliche Pigmentierung der Pyramidenzellen in den verschiedenen Schichten hervorgerufen wird. Das Pigmentmuster der einzelnen, am Aufbau der Area striata beteiligten, Neurone ist bekannt (Braak in press). Es ist ein weiteres Ziel dieser Arbeit, die altersbedingten Veränderungen in der Pigmentdichte in verschiedenen Schichten der Area striata nachzuweisen und sie zu den Myelinveränderungen in Beziehung zu setzen.

UNIV. LIBRARY

Material und Methoden

Für die Untersuchung wurden 49 menschliche Gehirne im Alter von 18 - 96 Jahren, Männer und Frauen, verwendet. Keiner der Patienten litt an einer psychiatrischen oder neurologischen Erkrankung oder verstarb an einer solchen. Die Gehirne wurden einer genauen Prüfung unterzogen und keines von ihnen zeigte ischämische Läsionen im Occipitallappen und in den hinteren Anteilen der Temporal- und Parietallappen. Zusätzlich wurden die Gehirne histologisch auf das Vorhandensein von senilen Plaques und Neurofibrillenveränderungen untersucht (Frontalschnitte der Hippocampusformation in Höhe des Corpus geniculatum laterale und Frontalschnitte des frontobasalen Isocortex 3 mm vor dem Eintritt des Tractus olfactorius wurden in Paraffin eingebettet, auf eine Dicke von 15 µm geschnitten und nach der Methode von Bodian versilbert).
Keines der Gehirne, das in dieser Studie verwendet wurde, zeigte histologische Anzeichen einer senilen Demenz im Sinne eines Morbus Alzheimer. Die Hirngewichte und Todesursachen sind in Tabelle 4 dargestellt.

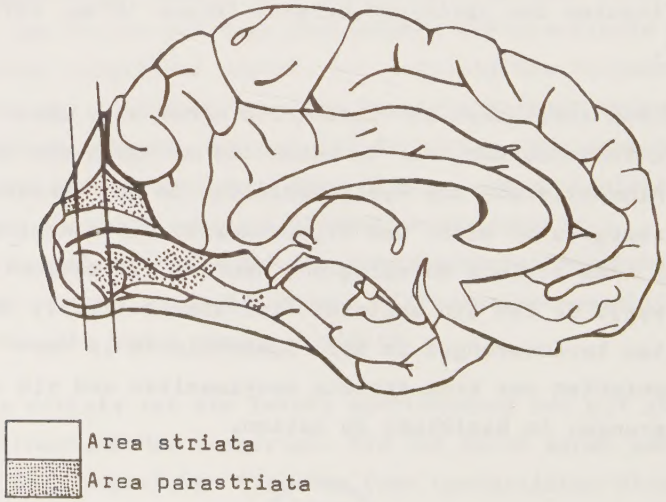


Abb. 1: Karte der pigmentarchitektonischen Felder des menschlichen Occipitallappens (Braak 1980). Die beiden Schnittlinien, die den Block ergeben, liegen occipitalwärts der Fissura parietooccipitalis und senkrecht zu einer gedachten Linie zwischen vorderer und hinterer Kommissur.

Um Gradationsphänomene, d.h. funktionell bedingte Schwankungen des Fasergehaltes innerhalb des Gennaristreifens auszuschalten, wurden nur die Anteile des Faserplexus in die Messung mit einbezogen, die sich in der Tiefe der Fissura calcarina befinden (Sanides und Vitzthum 1965). Bereiche der Facies superolateralis des Occipitallappens wurden nicht mit einbezogen. Die Blöcke wurden nur aus der linken Hemisphäre entnommen. Abbildung 1 zeigt das Vorgehen bei der Präparation. Die Blöcke wurden senkrecht zu einer durch die Commissura anterior und posterior verlaufenden Linie geschnitten. Der erste Schnitt lag nahe der Stelle, wo die Fissura parietooccpitalis den Übergang zwischen der medialen und superolateralen Oberfläche der Hemisphäre erreicht. Der zweite Schnitt verlief etwa 6 mm weiter occipitalwärts.
Von diesen Scheiben wurden Gefrierschnitte angefertigt. Es fand dabei ein Grundschlittenmikrotom (Jung: Tetrander) Verwendung, auf welches ein Methanolgefriertisch montiert war.
Für das Schneiden dicker Schnitte wurde die Oberfläche der Blöcke mittels einer planen, handwarmen, für einige Sekunden aufgelegten Aluminiumplatte leicht erwärmt (Braak 1980).

Für die quantitative Bestimmung des Myelingehalts wurde eine Schnittdicke von 80 µm gewählt. Diese Schnittdicke erlaubt es, Variationen in der Farbintensität, die auf Unterschieden in der Anordnung der myelinisierten Fasern beruhen, zu vermeiden (Barbolini und Weller 1971).
Die Schnittdicke für die Pigmentpräparate lag bei 600 µm. Eine so hohe Schnittdicke kann gewählt werden, weil bei der von uns verwendeten Färbemethode ausschließlich die Pigmentgranula in Nervenzellen markiert werden. Durch die Summation der zahllosen sich übereinander projezierender Zellen, die nur noch als winzige Punkte erscheinen, lassen sich Felder und Schichten der Endhirnrinde sicher abgrenzen (Braak 1976b, 1978a, 1978e).

Für die Myelinanalyse wurden je Fall 10 Schnitte angefertigt, für die Pigmentanalyse 2. Unter diesen wurde jeweils der am besten erhaltene für die Untersuchung ausgewählt.

Um, sowohl bei der Myelinfärbung, als auch bei der Pigmentfärbung, für alle Schnitte die gleichen Färbebedingungen zu gewährleisten, wurde folgende Vorrichtung verwendet:

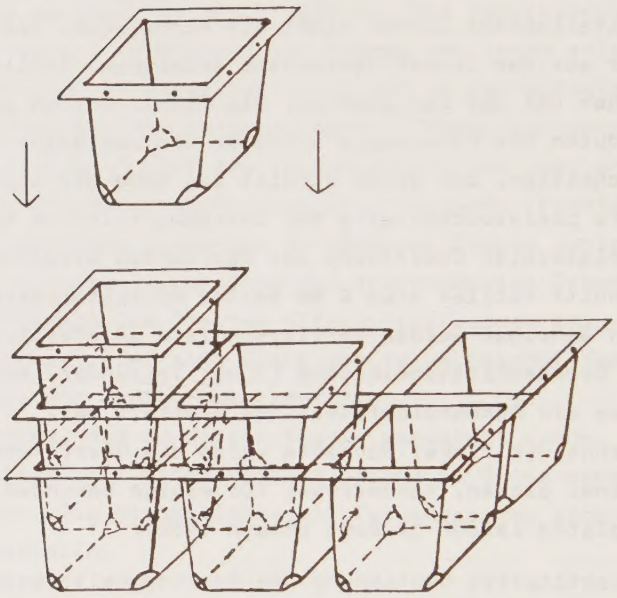


Abb. 2: Zusammensetzen der einzelnen Färbeschälchen, die jeweils einen Hirnschnitt aufnehmen.

Jeder einzelne Hirnschnitt wurde in ein quadratisches Plastikschälchen gelegt, das auf seiner Unterseite an jeder Ecke mit einem Loch versehen war. Nachdem alle Schälchen mit der Sektionsnummer des jeweiligen Präparates versehen waren, wurden die Schüsselchen zu einer Einheit zusammengebaut, wie es Abbildung 2 zeigt. Dieses Gestell konnte leicht von Bad zu Bad transportiert werden. Die Schnitte wurden gleichmäßig umspült und ein Überlappen der Schnitte war ausgeschlossen. Die Färbebäder wurden in großen Plastikwannen (10 l) angesetzt, die auch in Zusammenhang mit einem Schüttler verwendet werden konnten. Somit waren für alle Schnitte bis zur Entwässerung gleiche Bedingungen gegeben, eine Voraussetzung für die quantitative Auswertung. Abbildung 3 zeigt die zusammengesteckten Schälchen im Färbebad.

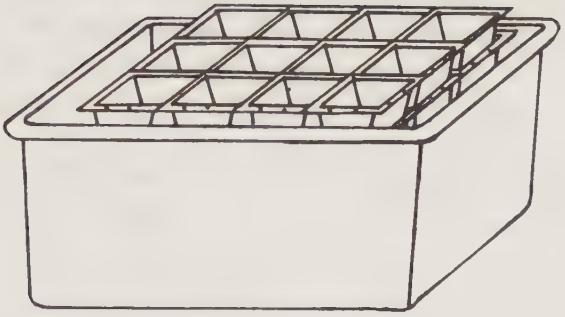


Abb. 3: Die zusammengebaute Färbeeinheit in der Färbewanne.

Für die Altersserie wurden nur Gehirne verwendet, die dem gleichen Fixationsmodus unterworfen waren und 4 - 7 Jahre in Formol (1:9) gelegen hatten. In diesem Zeitraum hat der fixierungsbedingte Abbau der meisten, der in der Markscheide enthaltenen Lipide, insbesondere des Lecithins, ein Plateau erreicht (Heslinga und Deierkauf 1962).
Neurolipofuszin läßt sich auch nach jahrzehntelanger Aufbewahrung des Materials in Formaldehyd anfärben (Wall 1972), quantitativ vergleichbare Ergebnisse erhält man jedoch nur, wenn der Fixierungsmodus gleich und der Fixierungszeitraum nicht zu unterschiedlich ist.

Für die selektive Anfärbung der Markscheiden wurden verschiedene Techniken verwendet. Die Färbung mit Luxol Fast Blue MBS (Klüver und Barrera 1953) ist nach Scholtz (1977) für photometrische Myelinbestimmungen geeignet.

Bei dicken Gefrierschnitten ist jedoch nach unseren Erfahrungen eine gleichmäßige Differenzierung mit Lithiumcarbonat nicht zu erreichen. Außerdem verursachen die ebenfalls mit angefärbten Erythrozyten in dicken Gefrierschnitten Meßfehler. Da der Farbstoff vornehmlich Phospholipide anfärbt, besteht bei Gehirnen, die länger in Formalin gelegen haben, im Gegensatz zu frisch fixierten Gehirnen die Gefahr einer schwächeren Anfärbung der Markscheiden (Shmith und Dunbar 1966). Aus ähnlichen Gründen wurde die Markscheidenfärbung mit Kongorotdiphenylguanidin (Clasen, Simon, Scott, Pandolfi und Laing 1973) nicht verwendet, zumal dieser Farbstoff neben Markscheiden auch noch Zellkerne anfärbt. Die Färbung mit Sudanschwarz B nach Lison und Dagnelle (Romeis 1968) ist für quantitative Analysen geeignet (Barbolini und Weller 1971), wurde aber für diese Studie wegen der kräftigen Hintergrundfärbung nicht herangezogen. Nach Abwägung aller Vor- und Nachteile wurde schließlich einer Modifikation der Schroeder'schen Technik der Vorzug gegeben (Schroeder 1930 und 1939, Harms 1965 S. II/138, Braak 1980), die wegen ihrer klaren Strukturen und der fehlenden Anfärbung von Erythrozyten für quantitative Bestimmungen am besten geeignet war. Wegen einiger Abänderungen soll sie im folgenden noch einmal kurz dargestellt werden.

1. Einlegen der Schnitte in eine Beizlösung für 48 Stunden bei 37^{o} C.

   Zubereitung der Beize: 10,0 g Kaliumbichromat
   2,5 g Fluorchrom (Chroma)
   2,0 g Natriumsulfat
   in 300 ml Aqua dest. auflösen.
   Kurz kochen, abkühlen lassen und filtrieren.

2. Schnitte zweimal kurz in Aqua dest. spülen.

3. Färben der Präparate in einer alkoholischen Hämatoxylinlösung für 24 Stunden bei 37^{o} C.

   Ansatz A: 10,0 g Hämatoxylin
   100,0 ml 96% Äthanol

Ansatz B: Gesättigte, wässrige Lithiumcarbonatlösung.
Zubereitung der Farblösung durch Zugeben von 15 ml Lösung A und 0,3 g Natriumjodat zu 500 ml Aqua dest., 5 Minuten kochen lassen (Reifen der Hämatoxylinlösung), abkühlen lassen und 15 ml Lösung B zugeben.

4. Schnitte zweimal gründlich in Aqua dest. spülen.
5. Oxidieren der Präparate in einer 0,25 %igen Kaliumpermanganatlösung für 25 Minuten.
6. Kurz in Aqua dest. spülen.
7. Bleichen der Schnitte für 30 Minuten in einer frisch zubereiteten Lösung von
   1,0 g Oxalsäure
   1,0 g Kaliumdisulfit
   200,0 ml Aqua dest.
8. Punkt 7 in einem zweiten Bad für 15 Minuten wiederholen.
9. 1 Stunde in Aqua dest. spülen.
10. Übertragen der Präparate in die aufsteigende Alkoholreihe.
    Um ein Aufbiegen oder Reißen der Schnitte zu vermeiden, werden die Schnitte auf Filtrierpapier gelegt, mit einem weiteren Blatt Filtrierpapier bedeckt und zwischen Exsiccatorplatten leichtem Druck ausgesetzt.
11. Übertragen der Präparate in Xylol und Eindecken in Permount (Fisher).

Die spezifische Anfärbung der Neurolipofuszingranula wurde mit Aldehydfuchsin vorgenommen (Braak 1976b, 1977, 1978a, 1978e, 1980).

1. Oxidation der Schnitte in frisch angesetzter Perameisensäure für 30 Minuten.
   Zubereitung der Perameisensäure: Zugeben von 10 ml Perhydrol (30% H_2O_2) zu 90 ml 98% - 100% Ameisensäure. 1 Stunde reifen lassen.
2. Gründliches Wässern der Schnitte unter fließendem Leitungswasser.
3. Schnitte für 15 Minuten in 70% Alkohol legen.

4. Färben der Präparate in der Aldehydfuchsinlösung für 12 Stunden. Schnitte in Bewegung halten (Färbewanne auf dem Schüttler).
   Zubereitung der Aldehydfuchsinlösung: Auflösen von 0,5 g Pararosanilin in 100 ml unvergälltem 70% Äthylalkohol, Zusetzen von 1 ml 25% Salzsäure und 1 ml 100% Crotonaldehyd.
   Diese Flüssigkeit eine Woche im Kühlschrank reifen lassen und nur für eine Woche verwenden.
   Zubereitung des Färbebades: 6 ml Aldehydfuchsinlösung in 400 ml 96% Äthylalkohol geben und 100 ml Aqua dest., 50 ml 100% Ameisensäure und 5 ml Perameisensäure zusetzen.
   Lösung vor Gebrauch filtern.
5. Schnitte in 70% Äthanol 15 Minuten lang spülen.
6. Präparate mit Filterpapier auffangen, zwischen zwei Exsiccatorplatten legen und in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässern. Schnitte für 12 Stunden frei beweglich in 100% Äthanol schütteln.
7. Überführen der Präparate in Xylol (1. Bad 2 Stunden, 2. Bad 30 Minuten), dann Einlegen in Bromnaphtalin-Permount (90 ml Permount (Fisher) und 10 ml Bromnaphtalin) für etwa 15 Minuten, dann mit dieser Mischung eindecken.

Besondere Aufmerksamkeit ist auf ein gründliches Wässern der Präparate nach der Oxidation zu legen. Geringste Perameisensäurerückstände können das Gelingen der Färbung in Frage stellen. Dagegen verhindert die kontrollierte Zugabe geringer Mengen von Perameisensäure zur Farblösung unspezifische Farbniederschläge im Bereich des Marklagers (Braak 1977).

Photometrische Messungen und Ergebnisse

Alle photometrischen Messungen wurden mit dem Leitz MPV Mikroskop-Photometer durchgeführt. Das Gerät entspricht in seinem prinzipiellen Aufbau einem Spektrometer, bei dem die übliche Küvette gegen das Mikroskop mit dem gefärbten histologischen Präparat ausgetauscht ist (Noara 1958, Roels 1965, Sandritter 1965).

Die Schnittdicke wurde im Fall der Markscheidenpräparate (nominelle Schnittdicke 80 µm) mit Hilfe eines Ölimmersionsobjektivs bestimmt (Treff 1963, Lodin, Pilny et alt. 1965).

Im Fall der Pigmentpräparate, deren Schnittdicke sich schon im mechanisch faßbaren Bereich bewegt (nominelle Schnittdicke 600 µm), wurde die Messung mit einer drucklosen Präzisionsmikrometerschraube durchgeführt. Dabei wurden die eingedeckten Präparate samt Objektträger und Deckglas gemessen und die Stärke der Gläser von diesem Wert subtrahiert.

Aus jeweils 10 Einzelmessungen an verschiedenen Stellen des Präparats wurde für jeden Schnitt ein Korrekturfaktor zur nominellen Schnittdicke errechnet (Scholtz 1977).

Um die Wellenlänge des Extinktionsmaximums zu finden, wurde, analog dem Vorgehen von Scholtz (Scholtz 1977, Scholtz und Brown 1978, Brown und Scholtz 1979) zunächst mit Hilfe mehrerer monochromatischer Filter eine Extinktionskurve des Myelinfarbstoffkomplexes erstellt. Das Ergebnis zeigt Abbildung 4. Das Extinktionsmaximum lag zwischen einer Wellenlänge von 580 und 600 nm. Alle weiteren Myelinmessungen wurden dann unter Verwendung eines Na-Filters mit der Wellenlänge 589 nm durchgeführt.
Im sichtbaren Bereich sind geringfügige Abweichungen vom Extinktionsmaximum erlaubt, gelegentlich sogar erwünscht, um den relativen photometrischen Fehler bei extrem hohen Extinktionen zu vermeiden (Sandritter et al. 1959, Caspersson 1965).

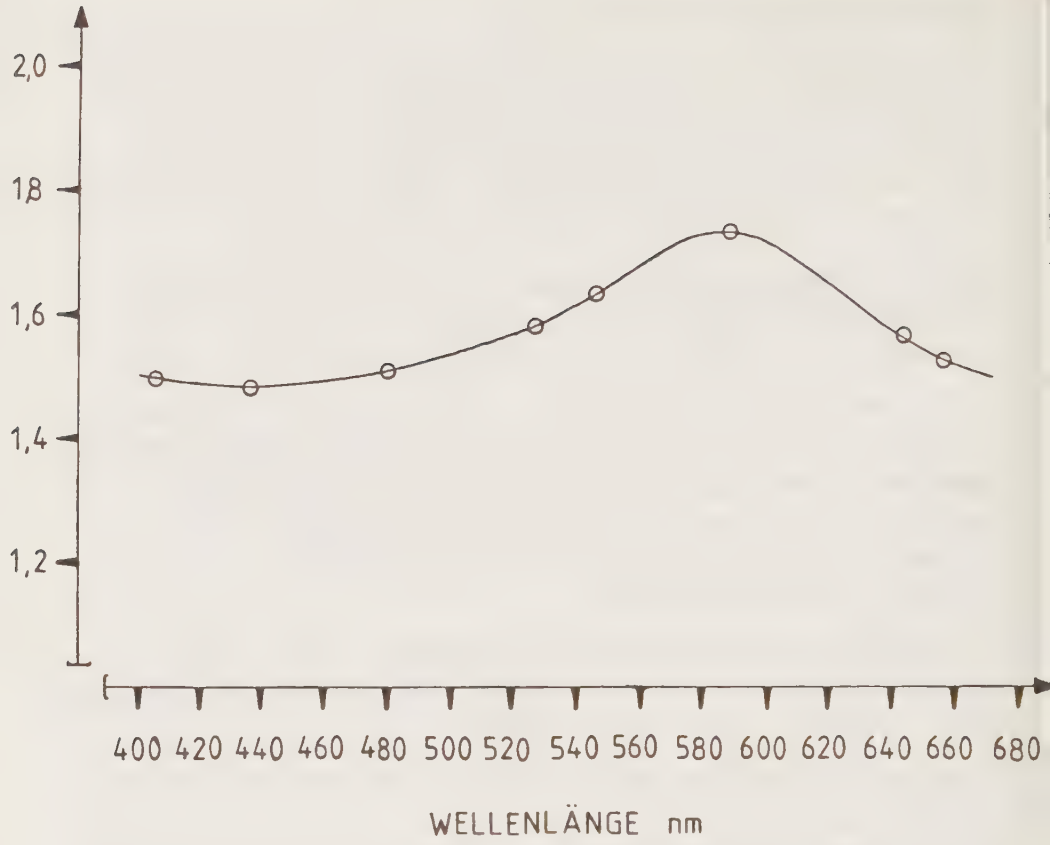


Abb. 4: Extinktionskurve des Myelinfarbstoffkomplexes (Markscheidenfärbung nach Schroeder, Schnittdicke 80 µm).

Alle quantitativen Myelinbestimmungen wurden im Gennari'schen Streifen der Area striata durchgeführt. Die markhaltigen Fasern sind in dieser Schicht ziemlich gleichmäßig verteilt, so daß sich der Inhomogenitätsfehler (Roels 1965, Sandritter 1965) weitgehend vermeiden läßt. Bezogen auf den ganzen Schnitt stellte das Vorgehen somit eine kombinierte Plug - Scanning - Methode dar (Roels 1965, Sandritter 1965).

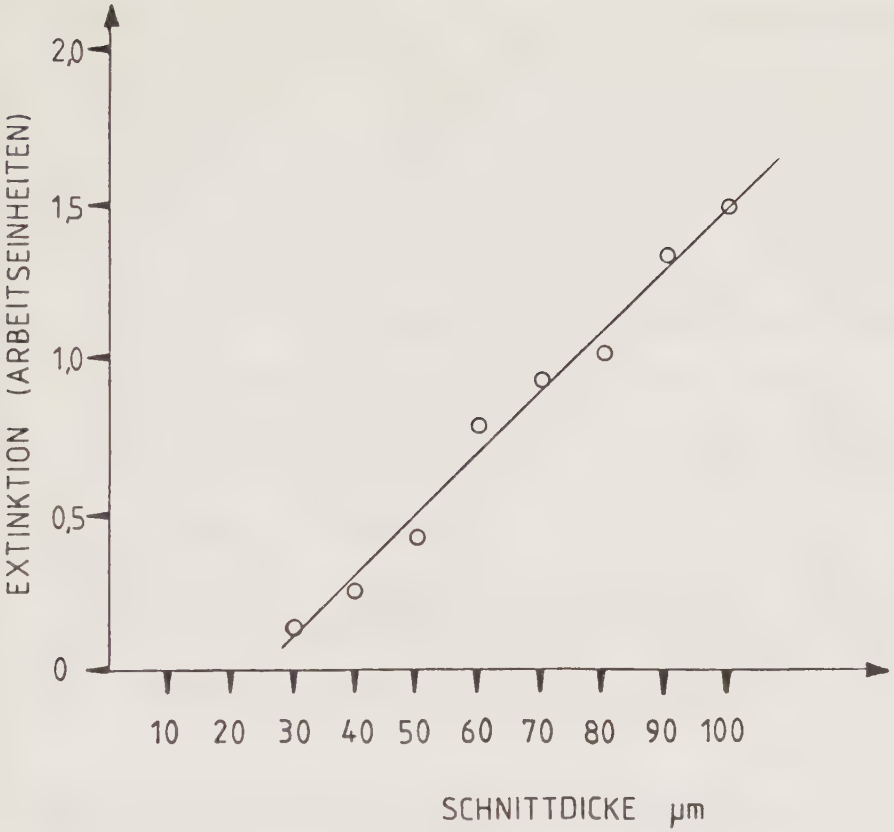


Abb. 5: Nachweis des Beer - Lambert'schen Gesetzes. Die durchschnittliche Extinktion der nach Schroeder gefärbten Präparate, aufgetragen gegen die korrigierte Schnittdicke.

Aus den Ergebnissen von jeweils 35 Plugs, Meßarealen im Zentrum des Gennari-Streifens, die durch ein Scanning entlang der Schicht gewonnen wurden, wurde ein Mittelwert errechnet. Die Meßblendenöffnung war für alle Schnitte und alle Messungen gleich. Die Fläche konnte daher gleich 1 gesetzt werden und die Extinktionswerte konnten direkt als Arbeitseinheiten (Sandritter 1965, Sandritter et al. 1967, Scholtz 1977) übernommen werden.

Der entscheidende Vorteil bei der mikrophotometrischen Messung der Area striata besteht jedoch darin, daß die dem Gennaristreifen benachbarte Lamina dysfibrosa (Schicht III^2), die fast keine Markfasern enthält, für Vergleichsmessungen zur Vermeidung des unspezifischen Lichtverlustes herangezogen werden kann (Scholtz 1977). Obwohl die Hintergrundfärbung bei der Markscheidenfärbung nach Schroeder nur ein sehr blasses Grau zeigt, können für die Eichmessung keinesfalls außerhalb des Präparates gelegene Leerstellen verwendet werden (Mann und Yates 1973).

Um den Gültigkeitsnachweis für das Lambert - Beer'sche Gesetz (Sandritter 1965, Scholtz 1977, Scholtz und Brown 1978, Brown und Scholtz 1979) zu erbringen, wurden 8 Serienschnitte des gleichen Gehirns mit einer Schnittdicke von 30 µm bis 100 µm in der angegebenen Weise gefärbt und photometrisch gemessen.
Die hieraus resultierenden Durchschnittswerte wurden, nach entsprechender Schnittdickenkorrektur gegen die Schnittdicke aufgetragen (Abbildung 5). Die Ergebnisse zeigen, daß die Extinktion mit der Schnittdicke wächst. Die Korrelation ist annähernd linear (Korrelationskoeffizient r=0,9420; kritischer Wert $r_{6;0,001}=0,9249$).
Der Myelinfarbstoffkomplex gehorcht also dem Lambert - Beer'schen Gesetz. Die Färbung nach Schroeder kann somit zur quantitativen Bestimmung des Myelins in Gefrierschnitten benutzt werden. Die Ergebnisse zeigen auch, daß die markhaltigen Fasern im Gennari-Streifen annähernd statistisch verteilt sind und kein Inhomogenitätsfehler auftritt (Noara 1958, Sandritter 1959).

In der gleichen Weise wurde die Aldehydfuchsinfärbung des Neurolipofuszins untersucht. Von Lamina IIIab wurde mit Hilfe mehrerer Filter eine Extinktionskurve aufgenommen und das Ergebnis in Abbildung 6 dargestellt. Das gefundene Extinktionsmaximum lag zwischen einer Wellenlänge von 550 und 590 nm. Ein zweites Maximum wird zwischen 300 und 400 nm sichtbar. Um im sichtbaren Licht arbeiten zu können, wurde für die Pigmentbestimmung ein Na-Filter der Wellenlänge 589 nm verwendet.

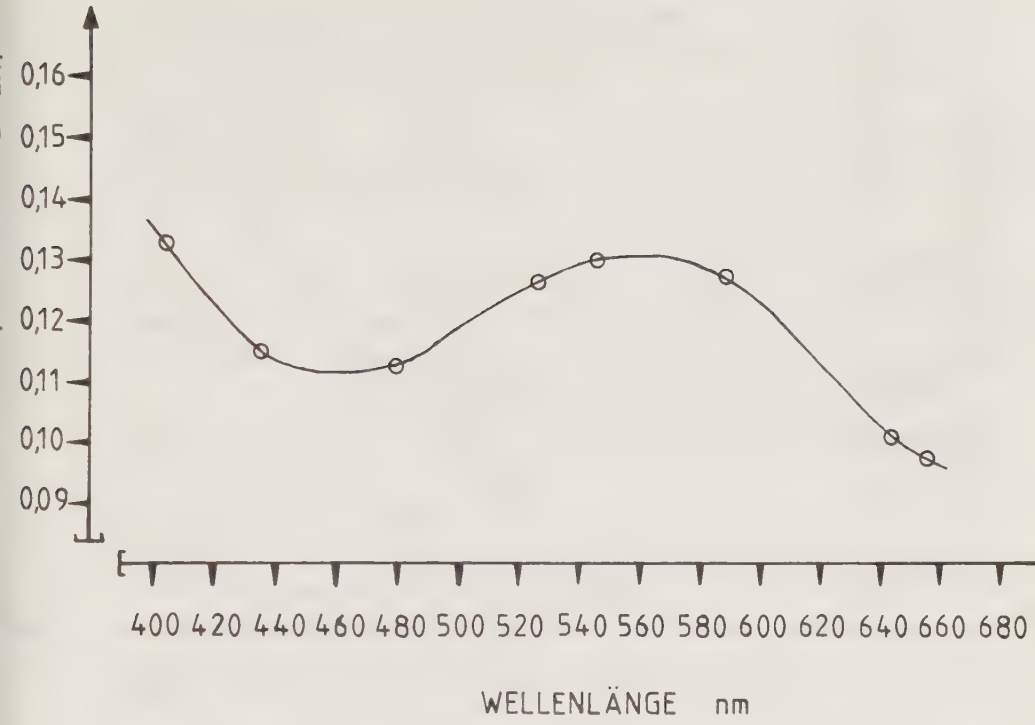


Abb. 6: Extinktionskurve des Pigmentfarbstoffkomplexes (Aldehydfuchsinfärbung, Schnittdicke 600 µm).

In den Pigmentpräparaten der Area striata stand bei der mikrophotometrischen Messung für die Korrektur des unspezifischen Lichtverlustes (Mann und Yates 1973), der bei Schnitten dieser Dicke unbedingt beachtet werden muß, das rindennahe, nervenzellfreie und pigmentfreie Marklager zur Verfügung. Quantitative Pigmentbestimmungen sind von jeder Schicht der Hirnrinde möglich. Bei einer geeigneten Meßblendeneinstellung kann der Pigmentgehalt der einzelnen Schichten untereinander verglichen werden. Die Meßblende muß dabei jeweils die Mitte einer Lamina erfassen, darf keine Randgebiete mit einschließen und muß für alle Schichten gleich groß sein.

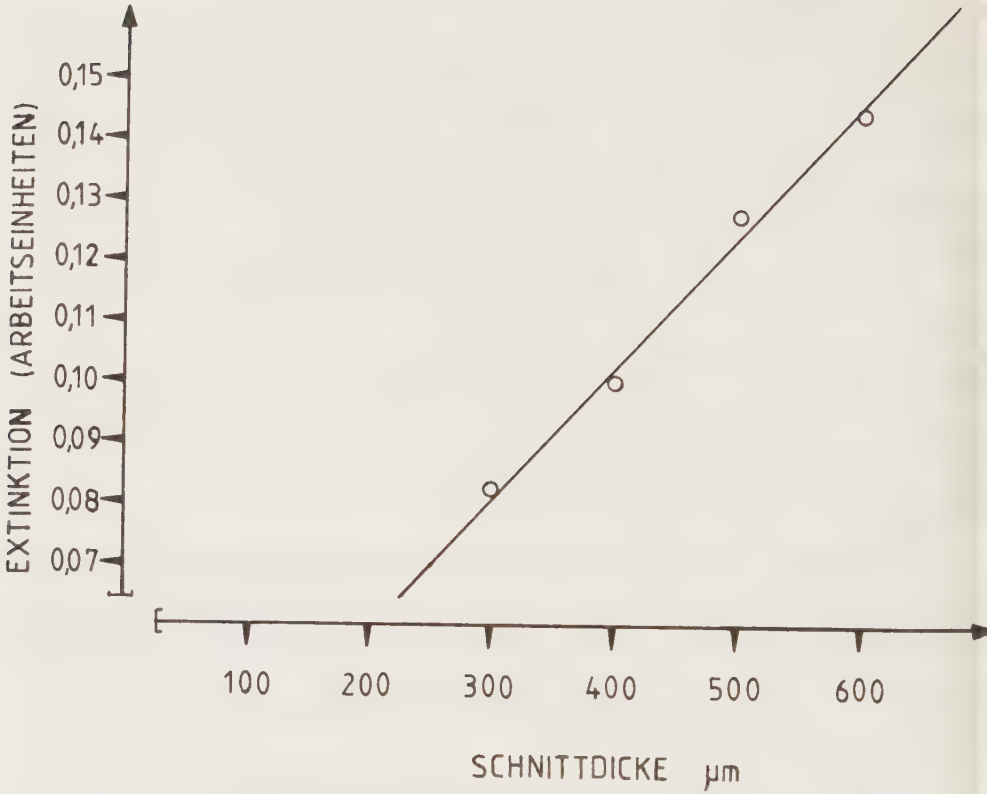


Abb. 7: Nachweis des Beer - Lambert'schen Gesetzes. Die Abbildung zeigt die durchschnittliche Extinktion der mit Aldehyd-fuchsin gefärbten Präparate, aufgetragen gegen die korrigierte Schnittdicke.

Um auch bei dieser Färbung den Gültigkeitsnachweis für das Lambert-Beer'sche Gesetz zu erbringen, wurden 4 Serienschnitte des gleichen Gehirns mit einer Schnittdicke von 300 µm bis 600 µm in der angegebenen Weise gefärbt und photometrisch gemessen.
Nach entsprechender Schnittdickenkorrektur wurden die Durchschnittswerte gegen die Schnittdicke aufgetragen, wie Abbildung 7 zeigt.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Extinktion mit der Schnittdicke wächst. Die Korrelation ist annähernd linear (Korrelationskoeffizient r=0,9970; kritischer Wert $r_{2;0,01}$=0,9900).

Da das Lambert - Beer'sche Gesetz also auch in diesem Fall erfüllt ist, kann die Aldehydfuchsinfärbung an oxidierten Gehirnschnitten zur quantitativen Pigmentbestimmung verwendet werden.

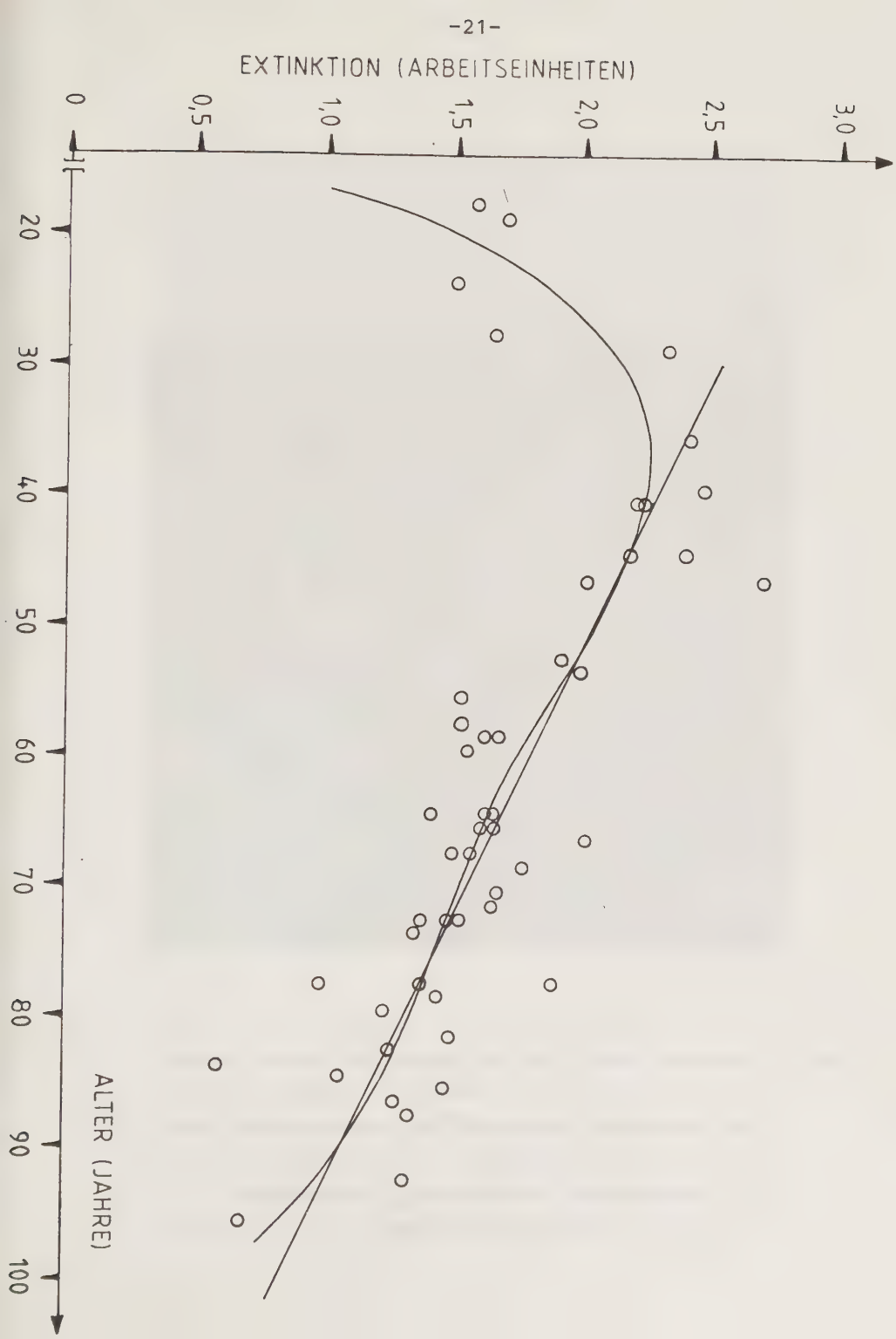
Nach diesen vorbereitenden Untersuchungen wurde der Myelingehalt des Gennaristreifens der eingangs erwähnten 49 Fälle in der angegebenen Weise photometrisch gemessen. Von jedem Gehirn wurde somit eine Art Myelinstatus der Area striata erstellt. Die bezüglich der Schnittdicke korrigierten Extinktionswerte wurden in Abbildung 8 als Arbeitseinheiten gegen das Alter der Fälle aufgetragen und in Tabelle 3 niedergelegt.
Da es das Ziel der Arbeit war, die Altersveränderungen der Markfaserplexus zu untersuchen, konzentrierte sich der Betrachtungszeitraum auf das Greisenalter und das späte Erwachsenenalter. Die meisten der untersuchten Gehirne stammten von Patienten, die 30 bis 96 Jahre alt geworden waren. Jüngere Gehirne wurden in nur geringer Anzahl in die Messung miteinbezogen.
Führt man mit den Werten der 30 - 96jährigen Gehirne eine Korrelationsanalyse (Sachs 1979) durch (n=44), so ergibt sich eine hochsignifikante Regression (r= - 0,8449; kritischer Wert $r_{42;0.001}$= 0,4792). In diesem Bereich ist also eine deutliche Abnahme des Myelingehalts mit dem Alter festzustellen. Die Regressionsgerade wurde in das Diagramm eingezeichnet, die Koeffizienten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1
Analyse der Meßergebnisse (Markscheiden) - Koeffizienten

Polynom 4. Grades (n=49)	Regressionsgerade (n=44)
A(0) = -2,6678	A(0) = 3,2589
A(1) = 0,3663	A(1) = -0,0240
A(2) = -9,3691 E -03	
A(3) = 9,6784 E -05	
A(4) = -3,6307 E -07	

Überraschend ist der ebenfalls niedrige Myelingehalt bei den jungen Fällen. Um aus der Fülle der nicht linearen Funktionen eine Kurve zu finden, deren Parameter im Hinblick auf die untersuchten Altersveränderungen sachlogisch interpretierbar sind, wurde für alle Werte (n=49) mit Hilfe eines elektronischen Rechners eine Polynomanpassung durchgeführt. Der resultierende Kurvenzug ist ebenfalls in Abbildung 8 dargestellt; die Koeffizienten sind in Tabelle 1 angegeben. Es fällt auf, daß sich die Regressionsgerade und der absteigende Ast des Polynoms annähernd decken. Die Gerade kann somit als Teilfunktion des Polynoms im Bereich von 30 bis 96 Jahren aufgefaßt werden. Der vordere Teil des Polynoms ist aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht ausreichend belegt.
Zur Veranschaulichung der Kurven wurden 2 Präparate photographiert (Abbildung 9 und 10), die die Area striata eines jüngeren Erwachsenen und eines alt gewordenen Menschen zeigen. Der dichte Faserfilz im Gennaristreifen des jungen Gehirns kontrastiert stark zu dem schütteren Streifen im Gehirn des alt gewordenen Menschen.

Abb. 8 (rechte Seite): In diesem Diagramm ist der Myelingehalt (Arbeitseinheiten) des Gennari-Streifens gegen das Lebensalter aufgetragen. Die Regressionsgerade für den Bereich von 30 bis 96 Jahren deckt sich annähernd mit dem absteigenden Ast des Polynoms (siehe Text).


EXTINKTION (ARBEITSEINHEITEN)
0
0,5
1,0
1,5
2,0
2,5
3,0
20
30
40
50
60
70
80
90
100
ALTER (JAHRE)

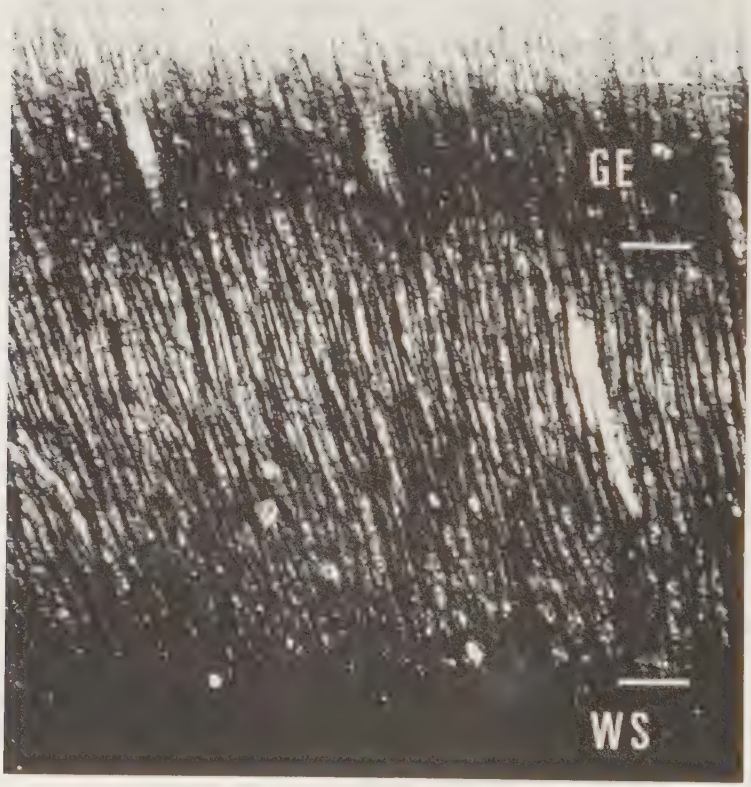


Abb. 9: Markscheidenpräparat der menschlichen Area striata. Dieses Präparat zeigt den Gennari-Streifen eines 36 Jahre alten Mannes (R85/79). Man beachte die dichte Anordnung der Markfasern.
GE: Gennari-Streifen, WS: Weiße Substanz
Schroeder's Lithium-Hämatoxylin, 100 µ.

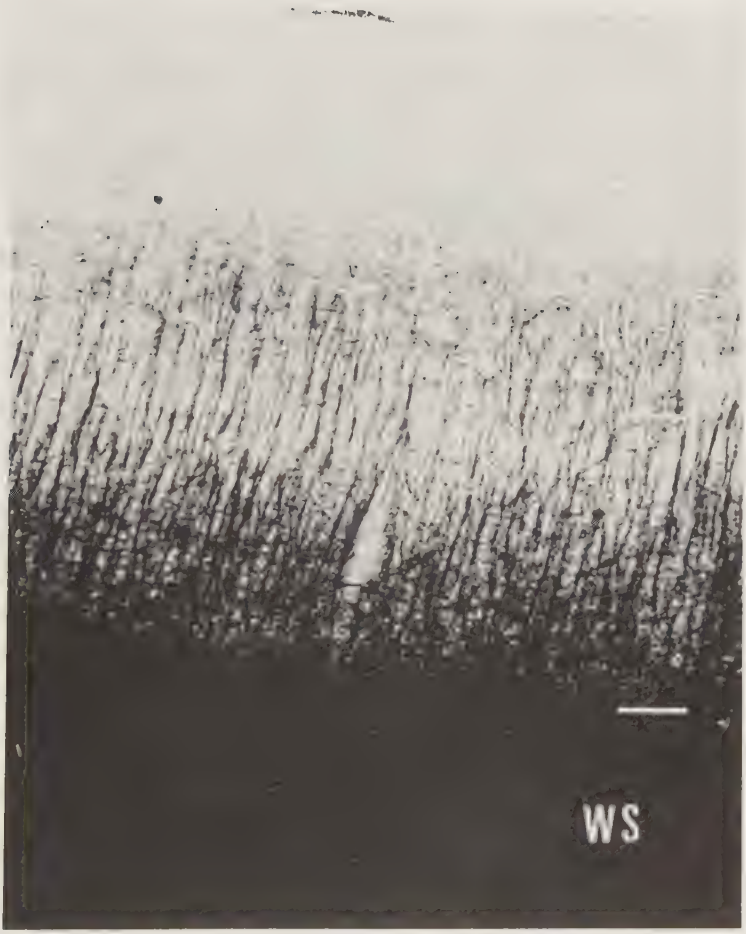
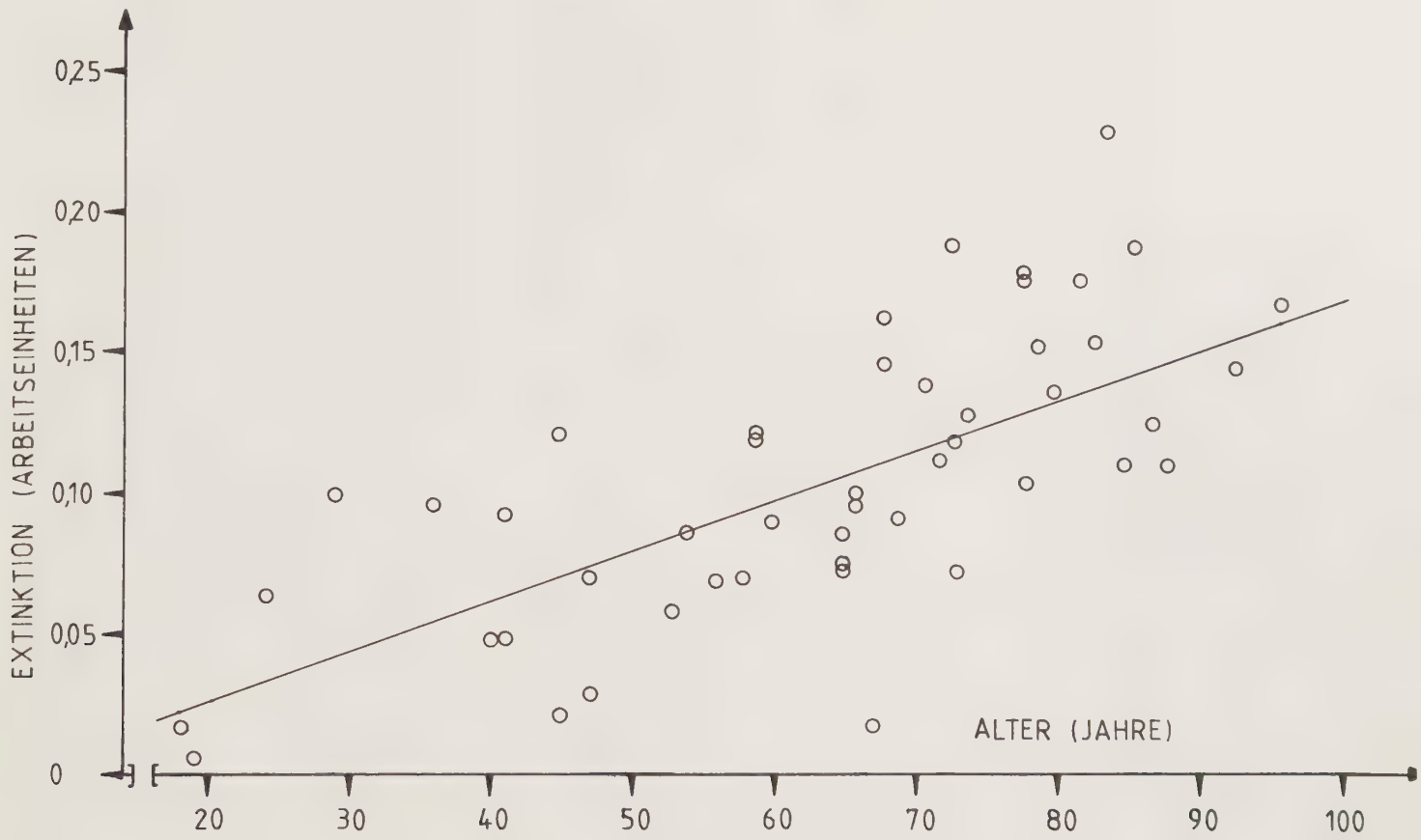


Abb. 10: Markscheidenpräparat der menschlichen Area striata. Dieses Präparat zeigt den Gennari-Streifen einer 96 Jahre alten Frau (R 196/77). Man beachte die deutliche Reduktion der Markfasern im Vergleich zum nebenstehenden Bild.
GE: Gennari-Streifen, WS: Weiße Substanz
Schroeder's Lithium-Hämatoxylin, 100 µ.

Für die gleichen Fälle (n=48; das Präparat 4 ging bei der Färbung verloren) wurde -wie oben dargelegt- der Pigmentgehalt der Schichten IIIc - IVa, IVb und IVcß mit jeweils gleicher Meßblendenöffnung gemessen.
Diese Differenzierung der Lamina IV in die oben angegebenen Unterschichten ist pigmentarchitektonisch leicht möglich (Braak 1977, 1978a, 1980). Die Lamina IIIc-IVa liegt oberhalb des Gennari-Streifens. Ihre untere Grenze ist im Pigmentpräparat klar erkennbar (Braak 1978a), so daß die Schicht bei der photometrischen Messung gut erfaßt werden kann. Die bezüglich der Schnittdicke korrigierten Extinktionswerte sind in Tabelle 3 niedergelegt und in Abbildung 11 graphisch dargestellt. Der Anstieg des Pigmentgehaltes mit dem Alter ist deutlich ($r=0,7019$; kritischer Wert $r_{46;0,001}= 0,4602$). Die auf dem Wege der Polynomanpassung ermittelte Gerade wurde in das Diagramm eingezeichnet, die Koeffizienten wurden in Tabelle 2 festgehalten. Für den Lipofuszingehalt der Schicht IIIc-IVa sind hauptsächlich mäßig stark pigmentierte Pyramidenzellen verantwortlich. Die außerdem vorkommenden, verschiedenartigen Typen von Sternzellen zeigen keine oder eine nur schwache Pigmentierung und liefern somit nur einen geringen Beitrag zum Meßergebnis.

Abb. 11 (rechte Seite): In diesem Diagramm ist der Pigmentgehalt (Arbeitseinheiten) der Lamina IIIc-IVa gegen das Lebensalter aufgetragen. Die Regressionsgerade ist ebenfalls eingezeichnet (siehe Text).


EXTINKTION (ARBEITSEINHEITEN)
0,25
0,20
0,15
0,10
0,05
0
ALTER (JAHRE)
20
30
40
50
60
70
80
90
100

Die Grenzen der zellarmen Lamina IVb entsprechen annähernd denen des Gennari-Streifens (Braak 1977). Die Messungen des Pigmentgehaltes zeigen, daß auch in dieser Schicht eine Korrelation zum Lebensalter besteht ($r=0,6401$; kritischer Wert $r_{46;0,001}= 0,4602$). Die Zahlenwerte sind in Tabelle 3 festgehalten und in Abbildung 12 graphisch dargestellt. Die Regressionsgerade wurde ebenfalls eingezeichnet und die Koeffizienten in Tabelle 2 angegeben.
Der vergleichsweise flachere Anstieg der Geraden beruht hauptsächlich auf der geringeren Packungsdichte und schwächeren Pigmentierung der Zellen in dieser Schicht. Das gemessene Pigment befindet sich hier vornehmlich in bedornten modifizierten Pyramidenzellen (Solitärzellen von Cajal).

Tabelle 2
Analyse der Meßergebnisse (Pigment) - Koeffizienten

Gemessene Hirnschicht	Regressionsgerade (n=48)
Lamina IIIc - IV a	A(0) = -9,3033 E -03
	A(1) = 1,8173 E -03
Lamina IVb	A(0) = -0,0247
	A(1) = 1,3162 E -03
Lamina IVcß	A(0) = -0,0344
	A(1) = 2,1887 E -03

Abb. 12 (rechte Seite): In diesem Diagramm ist der Pigmentgehalt (Arbeitseinheiten) der Lamina IVb gegen das Lebensalter aufgetragen. Die Regressionsgerade ist ebenfalls eingezeichnet (siehe Text).

EXTINKTION (ARBEITSEINHEITEN)
0
0,05
0,10
0,15
0,20
0,25
20
30
40
50
60
70
80
90
100
ALTER (JAHRE)

Die vergleichsweise größte Pigmentakkumulation mit dem Alter zeigt Lamina IVcß (r=0,7779; kritischer Wert $r_{46;\ 0,001} = 0,4602$).
Die Meßergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt und in Abbildung 13 graphisch dargestellt. Wie im Fall der anderen beiden Schichten wurde auch hier die Regressionsgerade eingezeichnet. Die zugehörigen Koeffizienten sind in Tabelle 2 zu finden.
Schon mit bloßem Auge erkennt man Lamina IVcß im Pigmentpräparaten als einen scharf abgegrenzten dunklen Streifen, der ähnlich wie der Gennari-Streifen nur in der Area striata ausgebildet ist und in keinem anderen isocorticalen Feld erscheint (Braak 1980).
Die Schicht besteht im wesentlichen aus dicht beieinanderliegenden, schwach bedornten Nervenzellen, deren jede einige kräftig färbbare Lipofuszinkörnchen enthält.
Weniger häufig kommen nicht bedornte Sternzellen vor, die keinerlei Pigment enthalten (E.Braak 1978, Braak 1977, 1978a, 1980).

Zusammengefaßt kann gesagt werden, daß alle 3 Schichten mit dem Alter zunehmend Pigment einlagern, wobei das Ausmaß der Pigmentierung von der Zellzahl der jeweiligen Lamina und dem Pigmentierungstypus der darin enthaltenen Zellen abhängt.

Abb. 13 (rechte Seite): In diesem Diagramm ist der Pigmentgehalt (Arbeitseinheiten) der Lamina IVcß gegen das Lebensalter aufgetragen. Die Regressionsgerade ist ebenfalls eingezeichnet (siehe Text).

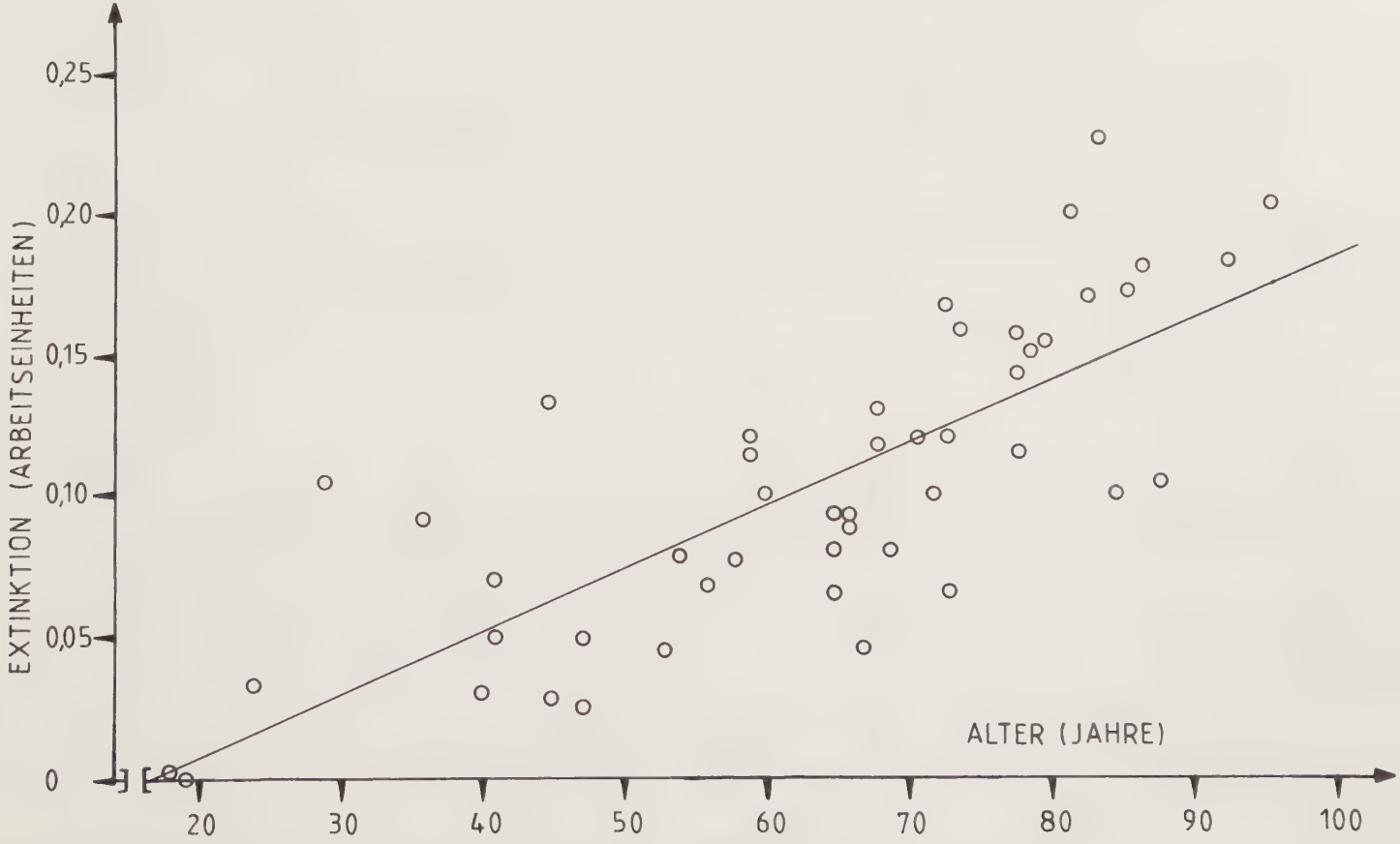

EXTINKTION (ARBEITSEINHEITEN)
0,25
0,20
0,15
0,10
0,05
0
ALTER (JAHRE)
20
30
40
50
60
70
80
90
100

Tabelle 3

Zusammenstellung der Meßergebnisse

Fall Nr.	Alter in Jahren	Myelingehalt des Gennari-Streifens	Pigmentgehalt Lamina IIIc	IVb	IVcß
1	18	1,589	0,0190	0,0000	0,0026
2	19	1,704	0,0067	0,0000	0,0000
3	24	1,501	0,0646	0,0389	0,0328
4	28	1,662			
5	29	2,348	0,0995	0,0230	0,1038
6	36	2,421	0,0961	0,0563	0,0910
7	40	2,489	0,0491	0,0052	0,0309
8	41	2,214	0,0487	0,0293	0,0497
9	41	2,243	0,0929	0,0361	0,0700
10	45	2,191	0,0223	0,0075	0,0284
11	45	2,410	0,1216	0,0743	0,1326
12	47	2,718	0,0700	0,0259	0,0496
13	47	2,029	0,0299	0,0058	0,0250
14	53	1,932	0,0587	0,0322	0,0450
15	54	2,001	0,0863	0,0616	0,0779
16	56	1,544	0,0693	0,0345	0,0685
17	58	1,542	0,0705	0,0313	0,0759
18	59	1,678	0,1210	0,0749	0,1202
19	59	1,629	0,1193	0,0821	0,1136
20	60	1,569	0,0906	0,0730	0,1000
21	65	1,427	0,0863	0,0459	0,0930
22	65	1,662	0,0750	0,0293	0,0816
23	65	1,639	0,0729	0,0331	0,0653
24	66	1,678	0,0999	0,0529	0,0886
25	66	1,612	0,0951	0,0399	0,0926
26	67	2,029	0,0185	0,0000	0,0461
27	68	1,568	0,1464	0,0690	0,1177
28	68	1,499	0,1623	0,0877	0,1302
29	69	1,786	0,0914	0,0402	0,0807
30	71	1,680	0,1388	0,0451	0,1194

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Fall Nr.	Alter in Jahren	Myelingehalt des Gennari-Streifens	Pigmentgehalt Lamina IIIc	IVb	IVcß
31	72	1,662	0,1118	0,0531	0,1005
32	73	1,380	0,0720	0,0308	0,0660
33	73	1,482	0,1186	0,0731	0,1199
34	73	1,532	0,1885	0,1186	0,1674
35	74	1,363	0,1267	0,0743	0,1587
36	78	1,894	0,1758	0,0978	0,1420
37	78	1,380	0,1780	0,1049	0,1570
38	78	1,077	0,1030	0,0697	0,1136
39	79	1,457	0,1520	0,0885	0,1509
40	80	1,250	0,1366	0,0867	0,1541
41	82	1,497	0,1760	0,1028	0,2060
42	83	1,271	0,1520	0,1013	0,1703
43	84	0,613	0,2280	0,1786	0,2259
44	85	1,086	0,1100	0,0409	0,1002
45	86	1,481	0,1870	0,1415	0,1735
46	87	1,296	0,1240	0,0534	0,1814
47	88	1,355	0,1100	0,0320	0,1042
48	93	1,332	0,1440	0,0869	0,1820
49	96	0,709	0,1670	0,1472	0,2023

Diskussion

Die Myelinisierung ist ein lang dauernder Prozeß, der mit der funktionellen Reifung des Nervensystems in Zusammenhang steht (Yakovlev und Lecours 1967). Die Demyelinisierung bereits ausgereifter Gebiete beeinträchtigt deren normale Funktion. Dies zeigen u.a. auch die photometrischen Messungen des Myelingehaltes an der Area striata von Blinden und Patienten mit seniler und präseniler Demenz (Scholtz, Swettenham, Brown und Mann 1981).

Während man bei den komplexen Strukturen der markhaltigen Nervenfasern des Gehirns auf die photometrische Messung von mikroskopischen Schnitten angewiesen ist, kann die quantitative Analyse peripherer Nerven auch auf biochemischem Wege vorgenommen werden. Am Beispiel des Nervus femoralis des Menschen konnte auf diesem Wege ein deutlicher altersbedingter Myelinverlust festgestellt werden (Spritz, Geyer und Singh 1972; Spritz, Singh und Geyer 1973). Durch eine einfache Zählung im mikroskopischen Schnitt konnten Corbin und Gardner bereits 1937 eine Verringerung der markhaltigen Fasern in der Radix ventralis und dorsalis des menschlichen Thorakalmarkes feststellen (Corbin und Gardner 1937). Bemerkenswert ist der starke Anstieg in der Anzahl der markhaltigen Fasern bis zu einem Alter von etwa 20 Jahren, dem dann eine deutliche, mit dem Alter korrelierte Abnahme folgt. Die die Zählergebnisse wiedergebenden Kurven zeigen einen, dem in dieser Arbeit dargestellten Polynom (Abb. 8) sehr ähnlichen Verlauf.

Die Endhirnrinde des menschlichen Gehirns wird hauptsächlich von Isocortex (=Neocortex) gebildet; in erster Linie sind es also die myelinisierten Axone isocorticaler Projektionszellen, welche die weiße Substanz des Endhirns aufbauen. Aus technischen Gründen ist es schwierig, den altersbedingten Myelinverlust in definierten Anteilen der weißen Substanz quantitativ nachzuweisen. Aus diesem Grunde wurden in dieser Arbeit die intracorticalen myelinisierten Faserplexus untersucht, von denen angenommen werden kann, daß sie

hauptsächlich aus myelinisierten Axonkollateralen von isocorticalen Projektionszellen bestehen, da Unterschneidungen des Cortex den Myelingehalt der Faserplexus nahezu unbeeinflußt lassen (Clark und Sunderland 1939; Braitenberg 1962; Fisken et al. 1975; Braitenberg 1978).

Die Area striata ist ein gut abgegrenztes isocorticales Feld und enthält einen bemerkenswert breiten und dichten äußeren Baillargerschen Streifen, den sogenannten Streifen von Gennari. Quantitative photometrische Messungen dieses Streifens zeigen mit steigendem Alter eine deutliche Reduktion seines Myelingehaltes (Abb. 8).

Diese altersbedingte Abnahme des Myelingehaltes könnte entweder durch einen Verlust corticaler Projektionszellen, durch numerische Reduktion der Axonkollateralen der Projektionszellen, durch eine Abnahme der durchschnittlichen Dicke der Myelinscheiden, oder durch eine Kombination all dieser Möglichkeiten verursacht werden.

Normalerweise kontrolliert und beeinflußt die Nervenzelle über ihr Axon die Dicke und die strukturellen Eigenschaften der zugehörigen Markscheide. Nervenzelle und Myelinscheide, gebildet von den Oligodendrozyten bilden somit eine trophische Einheit, wobei eine gegenseitige Beeinflussung, sowohl durch Membrankontakte, als auch durch transmembranalen Stofftransport nachgewiesen ist (Friede und Samorajski 1968; Aguayo et al. 1976; Weinberg und Spencer 1976; Crang und Rumsby 1977; Rumsby 1978; Haley und Ledeen 1979; Weinberg und Spencer 1979; Brunetti et al. 1981; Droz et al. 1981). Altersbedingte Funktioneinschränkungen der Nervenzellen dürften somit auch die Markscheiden nicht unbeeinflußt lassen.

Zellen, die sich nach ihrer Differenzierung nicht mehr teilen, neigen dazu, mit zunehmendem Alter Lipofuszingranula einzulagern. Dies wird besonders bei den hoch differenzierten Neuronen des Zentralnervensystems deutlich (Clara 1958; Strehler 1964; Adams 1965; Brizzee et al. 1969; Barden 1970; Dayan 1971; Manocha et al. 1978; West 1979).

Für viele Bereiche des Zentralnervensystems des Menschen konnte die Pigmentakkumulation quantitativ belegt werden. So wurde durch planimetrische Messungen der altersbedingte Anstieg des neuronalen Lipopigments in der unteren Olive und im Corpus geniculatum laterale quantitativ nachgewiesen (West 1979). Mit Autofluoreszenzphotometrie an ungefärbten Schnitten im UV-Licht wurde eine lineare Lipofuszinakkumulation in den Purkinjezellen des Kleinhirns, in Zellen der unteren Olive, des Nucleus dentatus und in Pyramidenzellen des Hippocampus nachgewiesen (Mann und Yates 1974; Mann, Yates und Stamp 1978). Auch mit der Perjodsäure-Schiff-Reaktion ließ sich eine lineare Lipofuszinanhäufung im Corpus geniculatum laterale photometrisch bestimmen (Scholtz und Brown 1978).

Viele Typen isocorticaler Pyramidenzellen akkumulieren ebenfalls mit zunehmendem Alter Lipofuszingranula (Braak 1976; Glees und Hasan 1976; West 1979; Braak 1980). In der vorliegenden Studie wird der quantitative Nachweis erbracht, daß auch die Pyramidenzellen, bzw. die modifizierten Pyramidenzellen Lamina IIIc-IVa, IVb und IVcß der Area striata eine altersbedingte Pigmentzunahme erfahren (Abb. 11, 12, 13).

Die Pigmenteinlagerung erfolgt in den genannten Schichten in etwa gleichem Maß, so daß die Merkmale der einzelnen Schichten und somit die pigmentarchitektonischen Kennzeichen des Cortex erhalten bleiben (Braak 1976b, 1977, 1978a, 1980).

Die Speicherung großer Pigmentablagerungen im Zelleib geht wahrscheinlich zu Lasten des rauhen endoplasmatischen Retikulums vor sich und führt letztendlich zu einer Beeinträchtigung der normalen Zellfunktionen (Barden 1970; Mann und Yates 1974).
Im senilen Gehirn zeigen isocorticale Pyramidenzellen weiterhin auffallende Veränderungen ihrer Axone mit spindelförmigen Auftreibungen ihrer Initialsegmente, die mit Lipofuszin gefüllt sind (Braak 1979; E.Braak et al. 1980; Braak und Bumann 1981).

Lipofuszinpigmente kommen normalerweise weder im Axonhügel, noch im proximalen Axon vor. Die pigmentgefüllten Axonauftreibungen sind also eine altersbedingte, pathologische Veränderung der Lamina III Pyramidenzellen. Die Veränderung betrifft nur Pyramidenzellen der dritten Schicht. Interneurone und Pyramidenzellen anderer Schichten bleiben unverändert. Da der Gennari-Streifen im wesentlichen von Axonkollateralen der Lamina III Pyramidenzellen aufgebaut wird, erhebt sich die Frage, ob nicht die nachgewiesene Zunahme des Pigments und die Neigung der Lamina III Pyramidenzellen zur Ausbildung pigmentgefüllter Anschwellungen in einen Zusammenhang gebracht werden kann zu der Abnahme des Myelins in diesem intracorticalen Faserplexus. Veränderungen der isocorticalen Projektionszellen wären aus dieser Sicht letztlich für die altersbedingte Abnahme des intracorticalen Myelins verantwortlich.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Demyelinisierung und Pigmentakkumulation als altersbedingte Prozesse am Beispiel der Area striata des Menschen beschrieben und quantitativ photometrisch erfaßt.

An einer Altersserie von 49 Gefrierschnittpräparaten, die unter gleichen Bedingungen nach einer Modifikation der Schroederschen Markscheidendarstellung gefärbt waren, wurde der altersbedingte intracorticale Myelinverlust am Beispiel des Gennari-Streifens nachgewiesen.

An einer Altersserie von 48 Gefrierschnitten der gleichen Fälle, die unter gleichen Bedingungen oxidiert und mit Aldehydfuchsin gefärbt waren, wurde die altersbedingte Pigmentakkumulation der Lamina IIIc-IVa, IVb und IVcß der Area striata nachgewiesen.

Die gefundenen Ergebnisse lassen vermuten, daß die Veränderungen isocorticaler Projektionszellen, die Pigmenteinlagerung und der Myelinverlust in Zusammenhang stehen.

Anhang

Zusammenstellung der untersuchten Fälle unter Angabe der Sektionsnummer, des Geschlechts, des Hirngewichts und der Todesursache

Fall Nr.	Sektions-Nr.	Geschlecht	Hirngewicht	Alter	Grundleiden Todesursache
1	R 360/79	männlich	1398 g	18	Verkehrsunfall
2	R 305/76	männlich	1471 g	19	Coma diabeticum
3	R 356/76	weiblich	1170 g	24	Verkehrsunfall
4	R 607/76	weiblich	1354 g	28	Verkehrsunfall
5	R 648/78	männlich	1481 g	29	Bronchialkarzinom
6	R 85/79	männlich	1713 g	36	Leberausfallskoma
7	R 574/76	männlich	1363 g	40	Leberausfallskoma
8	R 299/79	männlich	1443 g	41	Myokardinfarkt
9	R 335/77	weiblich	1363 g	41	Rectumkarzinom
10	R 608/76	weiblich	1298 g	45	Lungenembolie
11	R 353/77	männlich	1430 g	45	Myokardinfarkt
12	R 356/78	männlich	1689 g	47	Lungenembolie
13	R 378/78	männlich	1610 g	47	Trikuspidalinsuffizienz
14	R 581/78	männlich	1238 g	53	Nierenkarzinom
15	R 275/78	männlich	1398 g	54	Myokardinfarkt
16	R 278/79	weiblich	1421 g	56	Pyelonephritis
17	R 518/77	männlich	1493 g	58	Bronchopneumonie
18	R 646/78	weiblich	1113 g	59	Myokardinfarkt
19	R 319/79	männlich	1636 g	59	Lungenembolie
20	R 71/79	weiblich	1191 g	60	Leberkarzinom
21	R 554/78	männlich	1420 g	65	Lungenemphysem
22	R 81/79	männlich	1273 g	65	Peritonealer Schock
23	R 86/78	weiblich	1376 g	65	Myokardinfarkt
24	R 304/79	weiblich	1283 g	66	Leberkarzinom
25	R 409/78	männlich	1502 g	66	Myokardinfarkt
26	R 275/79	weiblich	1302 g	67	Lungenemphysem
27	R 47/79	weiblich	1282 g	68	Karzinom der Ektocervix

Anhang (Fortsetzung)

Fall Nr.	Sektions-Nr.	Geschlecht	Hirn-gewicht	Alter	Grundleiden Todesursache
28	R 192/79	männlich	1381 g	68	Ulcus duodeni
29	R 75/79	männlich	1509 g	69	Myokardinfarkt
30	R 113/79	männlich	1341 g	71	Myokardinfarkt
31	R 252/79	weiblich	1381 g	72	Peritonealer Schock
32	R 112/79	männlich	1271 g	73	Myokardinfarkt
33	R 174/79	weiblich	1050 g	73	Myokardinfarkt
34	R 260/79	männlich	1493 g	73	Leberkarzinom
35	R 99/78	weiblich	1174 g	74	Myokardinfarkt
36	R 206/79	weiblich	1183 g	78	Myokardinfarkt
37	R 172/79	männlich	1297 g	78	Bronchialkarzinom
38	R 461/78	weiblich	1000 g	78	Myokardinfarkt
39	R 117/79	weiblich	1281 g	79	Myokardinfarkt
40	R 218/78	weiblich	1191 g	80	Magenkarzinom
41	R 569/78	männlich	1176 g	82	Magenblutung
42	R 208/78	weiblich	1329 g	83	Myokardinfarkt
43	R 123/79	weiblich	1186 g	84	Pankreatitis
44	R 424/78	weiblich	1110 g	85	Peritonealer Schock
45	R 660/78	männlich	1317 g	86	Myokardinfarkt
46	R 364/78	weiblich	1231 g	87	Lungenembolie
47	R 280/78	männlich	1430 g	88	Bronchialkarzinom
48	R 55/79	weiblich	1297 g	93	Magenkarzinom
49	R 196/77	weiblich	993 g	96	Myokardinfarkt

Literaturverzeichnis

Adams, C.W.M.: Histochemistry of the cells in the nervous system. Lysosomes and Lipofuscins Neurohistochemistry. 8, 303-309, 1965

Aguayo, A. J., Epps, J., Charron, L. and Bray, G.M.: Multipotentiality of Schwann cells in cross-anasto mosed and grafted myelinated and unmyelinated nerves: quantitative microscopy and autoradiography Brain Research. 104, 1-20, 1976

Andrew, W., Winston-Salem, N. C.: Structural alterations with aging in the nervous system. Journal of chronic Diseases, 3, 575-596, 1956

Ball, MJ.: Neurofibrillary tangles and the pathogenesis of dementia: A quantitative study. Neuropathology and Applied Neurobiology. 2, 395-410, 1976

Ball, MJ.: Neuronal loss, neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in the hippocampus with ageing and dementia - a quantitative study. Acta Neuropathologica, 37, 111-118, 1977

Ball, MJ.: Topographic distribution of neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in hippocampal cortex of ageing and demented patients. A quantitative study. Acta Neuropathologica, 42, 73-80, 1978

Ball, MJ.,Lo P.: Granulovacuolar degeneration in the ageing brain and in dementia. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 36, 474-487, 1977

Ball, MJ., Nuttal, K.: Topography of neurofibrillary tangles and granulovacuoles in hippocampi of patients with Down's syndrome: Quantitative comparison with normal ageing and Alzheimer's disease. Neuropathology and Applied Neurobiology, 7, 13-20, 1981

Barbolini, G., Weller, R. O.: Tract orientation and the intensity of myelin staining Virchows Archiv. B: Cellpathology, Zellpathologie. 8, 284-287, 1971

Barden, H.: Relationship of Golgi thiamine-pyrophosphatase and lysosomal acid phosphatase to neuromelanin and lipofuscin in cerebral neurones of the ageing rhesus monkey
Journal of Neuropathology and Experimantal Neurology. 29, 225-240, 1970

Braak, E.: On the structure of the human striate area.
Lamina IVcß
Cell Tissue Results. 188, 217-234, 1978

Braak, E., Braak, H., Strenge H., Muhtaroglu, A.U.: Age-related alterations of the proximal axon segment in lamina IIIab-pyramidal cells of the human isocortex. A Golgi and fine structural study
Journal für Hirnforschung. 21, 531-535, 1980

Braak, H.: On the striate area of the human isocortex. A Golgi and pigmentarchitectonic study.
Journal of Comperative Neurology.
166, 341-364, 1976b

Braak, H.: Zur Pigmentarchitektonik der menschlichen Endhirnrinde
Medizin in unserer Zeit. 1, 180-189, 1977

Braak, H.: On the pigmentarchitectonics of the human telencephalic cortex
in: Architectonics of the cerebral cortex. Constantin von Economo centenary Symposium. Hrsg. M.A.B. Brazier und H.Petsche.
New York: Raven Press, S. 137-157, 1978a

Braak, H.: Eine ausführliche Beschreibung pigment-architektonischer Arbeitsverfahren
Mikroskopie (Wien) 34, 215-221, 1978e

Braak, H.: Spindle-shaped appendages of IIIab-pyramids filled with lipofuscin: A strikung pathological change of the senescent human isocortex.
Acta Neuropathologica (Berl) 46, 197-202, 1979

Braak, H.: Architectonics of the human telencephalic cortex. In: Braitenberg V, Barlow HB, Florey E, Grüsser OJ, van der Loos H, (eds) Studies of brain function. Springer, Berlin Heidelberg New York, Vol. 4, 1-147, 1980

Braak, H.: Architectonics as seen by lipofuscin stains. In: Jones EG, Peters A (eds) Cerebral cortex. Plenum Press, New York (im Druck)

Braak, H., Bumann, K.: Morphological changes of the third isocortical layer in the senescent brain and in Alzheimer's disease. Gerontology, 27, 101, 1981

Braitenberg, V.: A note on myeloarchitectonics. Journal of Comperative Neurology 118, 141-156, 1962

Braitenberg, V.: Cortical architectonics: General and areal. In: Brazier MAB, Petsche H (eds) Architectonics of the cerebral cortex. Raven Press, New York, S.443-465, 1978

Braunmühl, A.v.: Alterserkrankungen des Zentralnervensystems. Senile Involution. Senile Demenz. Alzheimersche Krankheit. in: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Hrsg. von O.Lubarsch, F.Henke und R.Rössle. 13.Bd. Nervensystem. Hrsg. von W.Scholz. 1.Teil, Bandteil A 337-539. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer-Verlag 1957

Brizzee, K.R., Cancilla, P.A., Sherwood, N., Timivas, P.S.: The amount and distribution of pigments in nervous glia of the cerebral cortex. Autofluorescent and ultrastructural studies. Journal of Gerontology, 24, 127-135, 1969

Brody, H.: The deposition of aging pigment in the human cerebral cortex Journal of Gerontology. 15, 258- , 1960

Brown, A., Scholtz, C.L.: The quantitative histochemistry of ribonucleic acid using Gallocyanin Stain Technology. 54, 89-92, 1979

Brunetti, M., Giamberardino, L. di, Porcellati, G., Droz, B.:
Contribution of axonal transport to the renewal of myelin phospholipids in peripheral nerves. II. Biochemical study.
Brain research. 219, 73-84, 1981

Caspersson, T.:
Physikalisch-optische Methoden in der Histochemie: Aussprache
in: Acta Histochemica. Jena.
Methoden und Ergebnisse der Zytophotometrie und Interferenzmikroskopie
Suppl. VI, 33-34, 1965

Clark, WE., LeGros, Sunderland, S.:
Structural changes in the isolated visual cortex.
Journal of Anatomy. 73, 563-574, 1939

Clasen, R.A., Simon, R.G., Scott, R., Pandolfi, S., Laing, I.:
The staining of the myelin sheath by Luxol dye techniques
Journal of Neuropathology and Experimantal Neurology. 32, 271-283, 1973

Clara, M.:
Methoden der Lipidhistochemie: Speziellen Methoden: Lipopigmente.
a) Lipofuszine
e) Formale Genese der Chromolipide
in Handbuch der Histochemie. Bd.5/1
285-295, 1958

Corbin, KB., Gardner, ED.:
Decrease in number of myelinated fibers in human spinal root with age.
Anatomical Record. 68, 63-74, 1937

Crang, A.J., Rumbsby, M.G.:
Molecular organization of lipid and protein in the myelin sheath
Biochemical Society Transactions. London.
5, 1431-1434, 1977

Dayan, AD.:
Quantitative histological studies on the aged human brain. I. Senile plaques and neurofibrillary tangles in "normal" patients.
Acta Neuropathologica (Berl.), 16, 85-94, 1970a

Dayan, AD.:
Quantitative histological studies on the aged human brain. II. Senile plaques and neurofibrillary tangles in senile dementia (with an appendix on their occurrence in cases of carcinoma).
Acta Neuropathologica (Berl.),16, 95-102, 1970b

Dayan, A.D.: Comperative neuropathology of ageing. Studies on the brains of 47 species of vertebrates
Brain. 94, 31-42, 1971

Droz, B., Giamberardino, L. di, Koenig, H.L.: Contribution of axonal transport to the renewal of myelin phospholipids in peripheral nerves. I. Quantitative radioautographic study.
Brain Res. 219, 57-71, 1981

Feldmann, M.L., Peters, A.: Morphological changes in the aging brain in: Survey report on the aging nervous system (Ed.: G.J.Maletta), DHEW Publication No. (NIH) 74-296, pp 5-22, 1974

Fisken, R.A., Garey, L.J., Powell, T.P.S.: The intrinsic, association and commissural connections of area 17 of the visual cortex.
Philos.Trans.R.Soc.London
Ser.B. 272, 487-536, 1975

Friede, R.L.: The histochemical architecture of the ammon'shorn as related to its selective vulnerability.
Acta Neuropathologica (Berl.) 6, 1-13, 1966

Friede, R.L., Samorajski, T.: Myelin formation in the sciatic nerve of the rat. A quantitative electron microscopic, histochemical and radioautographic study
Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. 27, 546-570, 1968

Glees, P., Hasan, M.: Lipofuscin in neuronal aging and diseases in: Normale und Pathologische Anatomie (Eds.: W. Bargmann, W.Doerr), pp 1-68, Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1976

Haley, J.E., Ledeen, R.W.: Incorporation of axonally transported substances into myelin lipids.
Journal of Neurochemistry, 32, 735-742, 1979

Harms, H.: Handbuch der Farbstoffe für die Mikroskopie
Kamp-Lintfort: Staufen-Verlag 1965

Heslinga, F.J.M., Deierkauf, F.A.:
The action of formaldehyde solutions on human brain lipids
Journal of Histochemistry and Cytochemistry 10, 704-709, 1962

Hirano, A.:
Neurofibrillary changes in conditions related to Alzheimer's disease. In: Wolstenholme GEW, O'Connor M.(eds) Alzheimer's disease: A Ciba foundation symposium. Churchill, Lohndon S.185-201, 1970

Hirano, A., Zimmermann, H.M.:
Alzheimer's neurofibrillary changes. A topographic study.
Archives of Neurology, 7, 227-242, 1962

Jamada, M., Mehraein, P.:
Verteilungsmuster der senilen Veränderungen im Gehirn. Die Beteiligung des limbischen Systems bei hirnatrophischen Prozessen des Seniums und bei Morbus Alzheimer.
Archiv Psychiatrie, Nervenkrankheiten 211, 308-324, 1968

Kaes, Th.:
Die Großhirnrinde des Menschen in ihrem Massen- und in ihrem Fasergehalt
Jena: Gustav Fischer-Verlag 1907

Klüver, H., Barrera, E.:
A method fòr the combined staining of cells and fibres in the nervous system
Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. 12, 400-403, 1953

Lodin, S., Pilny, J., Novakova, V., Hartmann, J., Med, F.:
Experimentelle Feststellung von Fehlern in der Zytophotometrie
in: Acta Histochemica, Jena
Methoden und Ergebnisse der Zytophotometrie und Interferenzmikroskopie.
Suppl. VI, 215-221, 1965

Mann, D.M.A.:
Granulovacuolar degeneration in pyramidal cells of the hippocampus.
Acta Neuropathologica, 42, 149-151, 1978

Mann, D.M.A., Yates, P.O.:
Polyploidy in the human nervous system. I. The DNA content of neurones and glia of the cerebellum.
Journal of Neurological Science, 18, 183-196, 1973

Mann, D.M.A., Yates, P.O.: Lipoprotein pigments - their relationship to ageing in the human nervous system. I. The lipofuscin content of nerve cells.
Brain 97, 481-488, 1974

Mann, D.M.A., Yates, P.O., Stamp, J.E.:
The relationship between Lipofuscin pigment and ageing in the human nervous system.
Journal of the Neurological Sciences.
37, 83-93, 1978

Mann, D.M.A., Yates, P.O.: The relationship between formation of senile plaques and neurofibrillary tangles and changes in nerve cell metabolism in Alzheimer type dementia.
Mechanism of Ageing and Development
395-401, 1981

Manocha, S.L., Sharma, S.P.:Lipofuscinaccumulation in squirrel monkey spinal cord consequent to protein malnutrition during gestation.
Experientia. Basel.
34, 377-379, 1978

Morimatsu, M., Hirai, S., Muramatsu, A., Yoshikawa, M.:
Senile degenerative brain lesions and dementia.
Journal of the American Geriatry Society
23, 390-406, 1975

Noara, H.: Microspectrphotometry by visible light range.
Handbook of Histochemistry.
Band I/1, 192-217, 1958

Perry, E.K., Blessed, G., Tomlinson, B.E., Perry, R.H., Crow, T.J., Cross, A.J., Dockray, G.J., Dimaline, R.:
Neurochemical activities in human temporal lobe related to aging and Alzheimer - type changes.
Neurobiology of Aging, 2,251-256, 1981

Roels, H.: Die Plug-Methode
Acta Histochemica. Jena
Methoden und Ergebnisse der Zytophotometrie und Interferenzmikroskopie.
Suppl. VI, 73-79, 1965

Romeis, B.: Mikroskopische Technik
München, Wien: Oldenbourg-Verlag 1968

Rumbsby, M.G.: Organization and structure in central-nerve myelin
Biochemical Society Transactions. London
6, 448-462, 1978

Sachs, L.: Statistische Methoden
Berlin, Heidelberg, New York:
Springer Verlag 1979

Sandritter, W.: I. Zytophotometrie. 1. Geräte. Einleitung zu den Problemen der Zytophotometrie.
Acta Histochemica. Jena.
Methoden und Ergebnisse der Zytophotometrie und Interferenzmikroskopie.
Suppl. VI, 35-46, 1965

Sandritter, W., Mondorf, W., Schiemer, H.G., Müller, D.:
Beschreibung eines Cytophotometers für sichtbares Licht.
Mikroskopie, Wien.
14, 25-35, 1959

Sandritter, W., Novakova, V., Pilny, J., Kiefer, G.:
Cytophotometrische Messungen des Nucleinsäure- und Proteingehaltes von Ganglienzellen der Ratte während der postnatalen Entwicklung und im Alter.
Zeitschrift für Zellforschung
80, 145-152, 1967

Sanides, F., Vitzthum H.Gräfin:
Zur Architektonik der menschlichen Sehrinde und den Prinzipien ihrer Entwicklung.
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde.
187, 680-707, 1965

Scholtz, C.L.: Quantitative histochemistry of myelin using Luxol fast blue MBS.
Journal of Histochemistry, 9, 759-765, 1977

Scholtz, C.L., Brown, A.: Lipofuscin and transsynaptic degeneration.
Virchows Archives A. Pathology, Anatomy and Histology.
281, 35-40, 1978

Scholtz, C.L., Swettenham, K., Brown, A., Mann, D.M.A.:
A histoquantitative study of the striate cortex and lateral geniculate body in normal blind and demented subjects.
Journal of Neuropathology and Applied Neurobiology, 7, 103-114, 1981

Schroeder, K.: Eine neue, an Gefrierschnitten anwendbare Markscheidenfärbemethode. Archiv für Psychiatrie. 91, 523-526, 1930

Schroeder, K.: Eine weitere Verbesserung meiner Markscheidenfärbemethode am Gefrierschnitt. Zeitschrift für die gesamte Neurologie, 166, 588-593, 1939

Shmith, B., Dunbar, R.A.: Mode of action of certain myelin stains. The Journal of Pathology and Bacteriology 91, 117-121, 1966

Spritz, N., Geyer, B., Singh, H.: Human peripheral nerve myelin: Qualitative and quantitative studies with aging. Journal of Clinical Investigation, 51, 93a, 1972

Spritz, N., Singh, H., Geyer, B.: Myelin from human peripheral nerves. Quantitative and qualitative studies in two age groups. Journal of Clinical Investigation, 52, 520-523, 1973

Stephan, H.: Allocortex. Bargmann W. (Hrsg.) Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag Bd. IV/9 1975

Strehler, B.L.: On the histochemistry and ultrastructure of age pigment. Advances in Gerontological Research. 1, 343-384, 1964

Tomlinson, B.E.: Morphological brain changes in non-demented old people. In: Praag H.M. van, Kalverboer, A.F. (eds), Ageing of the central nervous system. De Erven F. Bohn NV Uitgevers, Haarlem, S. 38-57, 1972

Tomlinson, B.E.: Morphological changes and dementia in old age. In: Smith W.L., Kinsbourne, M.(eds) 25-56, New York, Spectrum Publications Inc. 1977

Tomlinson, B.E., Kitchener, D.: Granulovacuolar degeneration of hippocampal pyramidal cells. Journal of Pathologie, 106, 165-185, 1972

Tomlinson, B.E., Blessed, G., Roth, M.:

Observations on the brain of non-demented old people.
Journal of Neurological Science, 7, 331-356, 1968

Tomlinson, B.E., Blessed, G., Roth, M.:

Observations on the brain of demented old people.
Journal of Neurological Science 11, 205-242, 1970

Treff, W.M.: Interferometrische Dickenbestimmung von Hirnschnitten.
Journal für Hirnforschung, 6, 71-78, 1963

Vogt, C., Vogt, O.: Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung.
Journal für Psychologie und Neurologie 25, 279-461, 1919

Wall, G.: Über die Anfärbung der Neurolipofuszine mit Aldehydfuchsinen.
Histochemie.
29, 155-171, 1972

West, C.D.: A quantitative study of lipofuscin accumulation with age in normals and individuals with Down's syndrome, phenylketonuria, progeria and transneuronal atrophy.
Journal of Comperative Neurology, 186, 109-116, 1979

Weinberg, H.J., Spencer, P.S.:

Studies of the control of myelogenesis. II. Evidence for neuronal regulation of myelin production.
Brain Research, 113, 363-378, 1976

Weinberg, H.J., Spencer, P.S.:

Studies on the controll of myelinogenesis. 3. Signalling of the oligodendrocyte myelination by regenerating peripheral axons.
Brain Research, Amsterdam
162, 273-279, 1979

Wisniewski, H.M., Sinatra, R.S., Iqbal, K., Grundke - Iqbal I.:

Neurofibrillary and synaptic pathology in the aged brain. In: Johnson J.E. (ed) Aging and cell structure. Plenum Press, New York, London, S. 105-142, 1981

Woodard , J.S.: Clinicopathological significance of granulovacuolar degeneration in Alzheimer's disease. Journal of Neuropathology und Experimental Neurology, 21, 85-91, 1962

Yakovlev, P.J., Lecours, A.R.: The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Minkowski A. (ed) Regional development of the brain in early life. Blackwell Sci.Publ., Oxford, Edinburgh, S. 3-70, 1967

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Heiko Braak möchte ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, für die vielen richtungsweisenden Ratschläge und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danken.

Den Herren Dr. G. Morawe und Dr. H. Ackermann (beide Zentrum für Medizinische Informatik der J.W. Goethe-Universität in Frankfurt am Main, Leiter Prof. Dr. K. Abt) danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Herrn Prof. Dr. Dipl. Ing. W. Hohmann (Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Abteilung für zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde der J.W. Goethe-Universität in Frankfurt am Main) danke ich für die Benutzung der Präzisionsmikrometerschraube.

Schließlich danke ich Frau Babel und Frau Schneider (beide Frankfurt am Main) für ihre technische Assistenz und Frau Kobler (Freising) für das Schreiben des Manuskriptes.

Der Zweigbibliothek der TU München, Freising-Weihenstephan, danke ich für die überaus großzügige Hilfe bei der Besorgung der Literatur.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Myelinverlust und Pigmentakkumulation:
Kennzeichnende Altersveränderungen der
menschlichen Endhirnrinde

im Zentrum der Morphologie (Dr. Senckenbergische Anatomie) der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Heiko Braak mit Unterstützung durch die Herren Dr. G. Morawe und Dr. H. Ackermann, sowie Frau Babel und Frau Schneider ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wird voraussichtlich veröffentlicht, Teile daraus werden in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. H. Braak in der Zeitschrift Acta Neuropathologica veröffentlicht.

Frankfurt am Main, den 29. Juni 1983

Peter Gh

Lebenslauf

Am 7. Oktober 1958 wurde ich als Sohn des Bibliotheksangestellten Helmut Lintl und seiner Ehefrau Josefine, geb. Zimmermann, in Regensburg geboren.

Nach Übersiedlung meiner Eltern nach Freising in Oberbayern besuchte ich dort von 1965 - 1969 die Grundschule Freising/ Neustift. Im September 1969 wechselte ich auf das Domgymnasium in Freising und legte hier am 29. Juni 1978 die Reifeprüfung ab.

Im Anschluß daran bekam ich von der ZVS in Dortmund einen Studienplatz für Zahnmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt zugewiesen. Nach Beginn des Studiums im Oktober 1978 legte ich dort im September 1979 die naturwissenschaftliche und im April 1981 die zahnärztliche Vorprüfung ab.
Nach Abschluß der zahnärztlichen Prüfung im Dezember 1983 werde ich im zahnärztlichen Dienst der Bundeswehr meinen Grundwehrdienst ableisten.

Peter Lintl